

Comparação entre os valores de Procalcitonina e Proteína C reactiva em adultos com doença hemato-oncológica

A Cardoso¹, N Gonçalves², A Moreira³, F Neves⁴, M Sousa⁵

^{1,2,3,4,5} Área Científica de Análises Clínicas e Saúde Pública, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto,
Vila Nova de Gaia, PORTUGAL

² Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE,
Porto, PORTUGAL

^{2,3,4,5} Centro de Investigação de Saúde e Ambiente, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto,
Vila Nova de Gaia, PORTUGAL

¹10060337@estsp.ipp.pt

¹www.estsp.ipp.pt, ²www.ipoport. min-saude.pt

RESUMO

Os pacientes com doença hemato-oncológica submetidos a quimioterapia possuem maior propensão para infecções bacterianas. O seu diagnóstico pode ser efectuado recorrendo-se aos marcadores biológicos: procalcitonina (PCT) e proteína C reactiva (PCR).

Neste estudo, observaram-se diferenças estatisticamente significativas na concentração de PCT nos diferentes grupos de infecção, o que não se verificou na concentração de PCR. Observou-se ainda uma fraca correlação entre estes marcadores nos grupos de infecção.

Apenas os valores de PCT estão directamente relacionados com a gravidade da infecção, evidenciando-o como um bom marcador de diagnóstico, mais eficaz do que a PCR.

Palavras-chave: Infecções bacterianas, marcadores biológicos, procalcitonina, proteína C reactiva.

ABSTRACT

Patients with hemato-oncological disease undergoing chemotherapy have a higher susceptibility for bacterial infections. The infection's diagnosis can be performed by resorting to the use of biological markers: procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP).

In this study, we observed statistically significant differences in the concentration of PCT between the different groups of infection, which were not observed in CRP concentration. There was also a weak correlation between these markers of infection in these groups.

Only PCT values are directly related with the severity of infection, making it a good marker for its diagnosis, more effective than the CRP.

Keywords: Bacterial infections, biological markers, procalcitonin, C-reactive protein.

1. INTRODUÇÃO

Os pacientes com doença hemato-oncológica submetidos a quimioterapia, possuem maior tendência para o desenvolvimento de infecções de origem bacteriana que conduzem a morbilidade e mortalidade (Massaro, et al., 2007).

Nestes indivíduos a febre é um dos primeiros sintomas de infecção, contudo este parâmetro não é muito específico já que existem diversas causas que podem provocar um estado febril (Lilienfeld-Toal, et al., 2004; Sakr, et al., 2008).

O diagnóstico de uma infecção bacteriana requer rapidez, para se iniciar o tratamento adequado, reduzir a morbilidade e o uso de antibióticos desnecessários. O seu diagnóstico é efectuado através de cultura microbiológica, no entanto como a obtenção dos resultados é muitas vezes morosa recorre-se frequentemente ao uso dos marcadores biológicos, como a procalcitonina (PCT) e a proteína C reactiva (PCR), de modo a obviar esta demora (Peidró, et al., 2007).

A PCT é um precursor da calcitonina e em condições normais a sua produção é efectuada ao nível das células C da tiróide. Em condições graves, como processos inflamatórios, a produção de PCT aumenta não se limitando às células C da tiróide, sendo também, e principalmente, produzida e libertada pelos leucócitos, macrófagos, fígado e pulmões (Murillo and Pérez, 2010). Este marcador tem um período de semi-vida de 20 a 24 horas e os valores de referência normais encontram-se abaixo de 0,05 ng/mL, enquanto valores superiores a 0,5 ng/mL indicam uma infecção sistémica (Pugin, et al., 2008).

A PCT encontra-se elevada em recém-nascidos com menos de 48 horas de vida, em doentes com pielonefrite, bacteriémia, sepsis e meningite bacteriana, contudo existem outras causas que elevam ligeiramente a concentração desta hormona, como traumatismos, cirurgias e queimaduras (Pugin et al., 2008). A gravidade da infecção parece estar correlacionada com níveis elevados de PCT no soro (Hatherill, et al., 1999; Luzzani, et al., 2003).

Os níveis de PCT aumentam precocemente em relação à PCR, a sua concentração eleva-se 4 a 6 horas após o início da infecção e atinge um pico máximo ao fim de 6 a 12 horas, permitindo assim um diagnóstico precoce (Liu, et al., 2010).

A PCR, por sua vez, é uma proteína sintetizada pelo fígado em estados de infecção ou lesão tecidual, sendo portanto considerada uma proteína de fase aguda. A sua síntese é regulada por citocinas envolvidas na reacção (Wong and Arsequell, 2003).

Os valores normais da PCR encontram-se abaixo dos 10 mg/L e após o início de infecção os seus valores elevam-se entre as 6 a 8 horas, atingindo um pico máximo às 48 horas (Gilsanz and Roses, 2004). A sua concentração no soro permanece elevada durante o processo de infecção e diminui rapidamente aquando da sua cura, visto que possui um período de semi-vida curto (Gilsanz and Roses, 2004).

Segundo *Simon et al.* (2005), a PCR possui baixa especificidade para diferenciar o diagnóstico entre uma infecção vírica e uma infecção bacteriana. Já a PCT é considerada como um marcador mais específico de infecções bacterianas, permitindo distingui-las das infecções víricas e de processos inflamatórios agudos (Kim and Han, 2010; Olaciregui, et al., 2009; Simon, et al., 2005).

Luzzani et al. (2003) afirmam que a PCT é útil na identificação de uma infecção e que esta se relaciona com a sua gravidade, mas no seu estudo não encontrou evidências de que a PCT fosse um marcador melhor do que a PCR.

Este estudo tem como objectivo avaliar a eficácia dos marcadores biológicos, PCT e PCR, comparando os seus valores nos diferentes tipos de infecção bacteriana e deste modo analisar a capacidade destes marcadores em diferenciar cada tipo de infecção. Pretende-se também verificar se existe correlação entre os valores de PCT e da PCR.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional analítico transversal.

2.2 Amostra

A população em estudo compreendeu as amostras de soro de pacientes com doença hemato-oncológica e com síndrome febril, provenientes do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.

A partir desta população foi constituída a amostra (n=37), tendo como critérios de inclusão as amostras serem de pacientes que apresentavam infecção bacteriana e critérios de exclusão as amostras com diferentes episódios febris referentes ao mesmo paciente - apenas se considerou o primeiro episódio febril - ocorrido entre Março e Outubro de 2008.

Os pacientes foram classificados em cinco grupos de acordo com o diagnóstico de infecção, segundo critérios da "*Consensus Conference of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*" – (ACCP/SCCM criteria, 1992):

Grupo 1 (G1) – pacientes com SIRS (n=3), com dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca >90 batimentos/min, frequência respiratória >20 movimentos/min, leucócitos >12000 células/ mm^3 ou <4000 células/ mm^3 ;

Grupo 2 (G2) – pacientes com infecção localizada (n=11), como uma pneumonia, infecção do tracto urinário, infecção por cateter intravenoso, gastroenterocolite ou outra infecção;

Grupo 3 (G3) – pacientes com bacteriemia (n=8), nos quais se obteve mais do que uma hemocultura positiva;

Grupo 4 (G4) – pacientes com sepsis (n=8), com infecção comprovada associada a SIRS;

Grupo 5 (G5) – pacientes com sepsis grave/choque séptico (n=7), sepsis com hipotensão que persiste apesar da renovação de líquidos e origina hipoperfusão e disfunção de órgãos.

A PCT e a PCR foram doseadas simultaneamente em cada amostra de soro de cada indivíduo.

2.3 Ética

Este estudo está de acordo com a declaração de Helsínquia, uma vez que não apresenta conflitos éticos, já que não é feito nenhum tipo de alteração no seu diagnóstico.

2.4 Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi efectuada no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®), versão 17.0.

Para a caracterização da amostra foi feita a análise descritiva para a idade, sexo, patologia, comorbilidades e mortes.

A normalidade da distribuição de cada uma das variáveis em estudo foi avaliada pelo teste de Normalidade (*Kolmogorov-Smirnov*). Como não existe uma distribuição normal entre as concentrações da PCT e PCR foi utilizado o teste não paramétrico *Kruskal-Wallis* para avaliar se existem diferenças significativas entre os grupos estabelecidos.

Os valores foram calculados com um intervalo de confiança de 95% e com um nível de significância de $\alpha=5\%$.

Para analisar se existe correlação entre a PCT e PCR nos diferentes grupos utilizou-se o coeficiente de correlação *Spearman's* com um nível de significância de $\alpha=1\%$.

3. RESULTADOS

3.1 Caracterização da Amostra

Na amostra em estudo a idade mínima e máxima encontrada foi de 18 e 78 anos, respectivamente, sendo que a média das idades e o desvio padrão foi de $51,75 \pm 16,32$ anos.

Na Tabela 1 apresentam-se os resultados da análise da distribuição do sexo, co-morbilidades e morte. Observou-se que em relação à distribuição dos sexos pelos grupos, 32% (n=8) dos indivíduos do sexo masculino são do grupo de infecção localizada (G2), enquanto que os do sexo feminino estão distribuídos em percentagem igual de 25% (n=3) para os grupos de infecção localizada (G2), bacteriemia (G3) e sepsis (G4).

Tabela 1. Caracterização da amostra.

			Infecção					Total
			SIRS	Infecção localizada	Bacteriémia	Sepsis	Sepsis grave/ Choque séptico	
Sexo	masculino	n	2	8	5	5	5	25
		%	8,0	32,0	20,0	20,0	20,0	100,0
	feminino	n	1	3	3	3	2	12
		%	8,3	25,0	25,0	25,0	16,7	100,0
Co-morbilidades	sim	n	3	5	3	6	3	20
		%	15,0	25,0	15,0	30,0	15,0	100,0
	não	n	0	6	5	2	4	17
		%	0	35,3	29,4	11,8	23,5	100,0
Morte	sim	n	0	2	1	0	2	5
		%	0	40,0	20,0	0	40,0	100,0
	não	n	3	9	7	8	5	32
		%	9,4	28,1	21,9	25,0	15,6	100,0

Relativamente à distribuição das co-morbilidades, o grupo de infecção com maior percentagem é o da sepsis (G4) com 30% (n=6). Quanto à distribuição do número de mortes verifica-se que existe uma percentagem de 40% (n=2) para a infecção localizada (G2) e sepsis grave/choque séptico (G5), respectivamente.

Todos os pacientes apresentavam doença hematológica maligna, sendo que o diagnóstico de Linfoma não-*Hodgkin's* difuso grande das células B (10,8%) e Leucemia Linfocítica Aguda pré-B (10,8%) possuem uma frequência superior, como pode ser observado no Quadro 1. Das principais patologias apresentadas neste quadro a mais frequente é o Linfoma não-*Hodgkin's* (35,1%).

Quadro 1. Patologia das doenças hematológicas malignas.

Patologia	Nº de pacientes (%)	Patologia	Nº de pacientes (%)
LA bifenotípica	3 (8,1)	LNH cerebral	1 (2,7)
LH	1 (2,7)	LNH DGCB	4 (10,8)
LLA pre-B	4 (10,8)	LNH Folicular	2 (5,4)
LLA-L3 (Burkitt)	1 (2,7)	LNH Linfoblástico	1 (2,7)
LLA-T	1 (2,7)	LNH Manto	1 (2,7)
LMA	3 (8,1)	LNH Manto leucemizado	1 (2,7)
LMA cels dendriticas-Recaída	1 (2,7)	LNH-T	2 (5,4)
LMA M1	1 (2,7)	LNH-Zona marginal	1 (2,7)
LMA-M2 2 ^a	1 (2,7)	MM	1 (2,7)
LMA-M3	1 (2,7)	MM-IgA	1 (2,7)
LMA-M5	1 (2,7)	MM-IgG	1 (2,7)
LMA-M5-Recaída	1 (2,7)	SMD.anemia refractaria excesso blastos	1 (2,7)
LMA-Recaída	1 (2,7)	Total	37 (100,0)

LA: Leucemia Aguda; LH: Linfoma Hodgkin's; LLA: Leucemia Linfocítica Aguda; LMA: Leucemia Mielóide Aguda; LNH: Linfoma não-Hodgkin's; LNH DGCB: Linfoma não-Hodgkin's difuso grande células B; MM: Mieloma Múltiplo; SMD: Síndrome Mielodisplásico

3.2 Avaliação da PCT e PCR

O perfil de concentração da PCT e da PCR por grupo é demonstrado nos Gráficos 1 e 2.

A concentração da PCT varia num intervalo entre um mínimo e máximo de 0,05 e 69,53 ng/mL, respectivamente, sendo o grupo sepsis/choque séptico (G5) o que apresenta valor da mediana mais elevado (11,27 ng/mL). Por outro lado, a concentração da PCR varia num intervalo de 16,80 e 421,30mg/L, mínimo e máximo respectivamente, sendo também o grupo sepsis/choque séptico que apresenta o valor da mediana mais elevado (185.00mg/L).

Valores de PCT às 24h

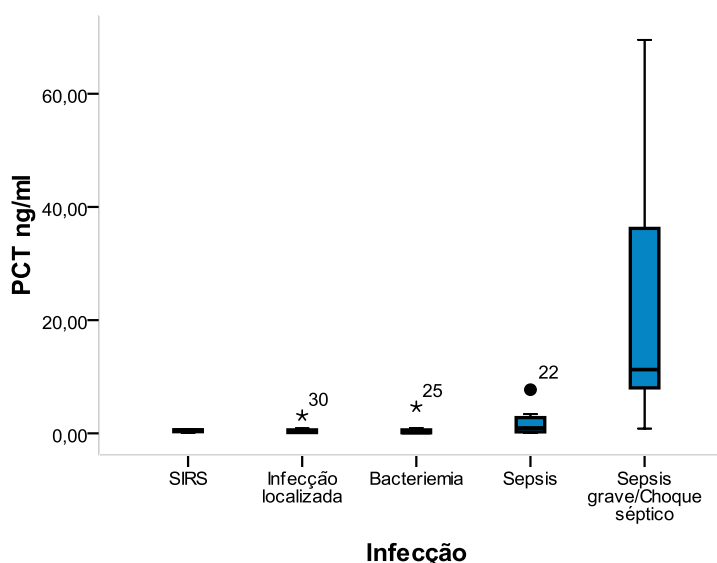


Gráfico 1. Distribuição da concentração da PCT de acordo com o tipo de infecção.

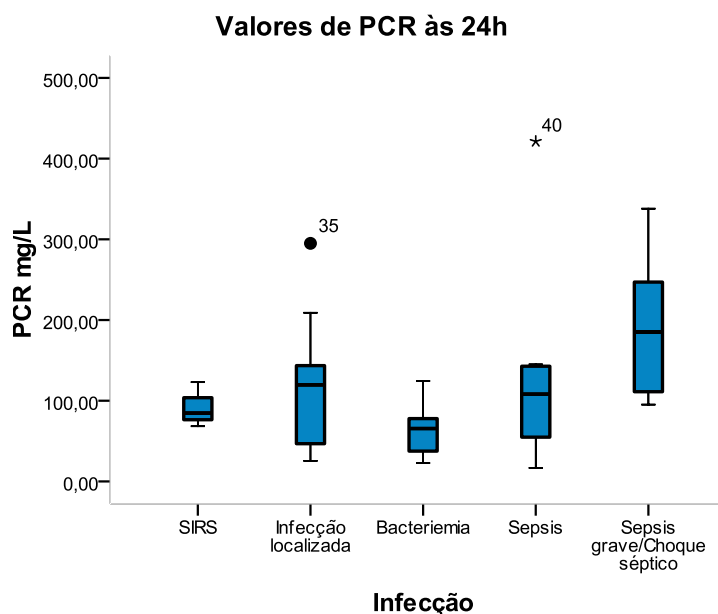


Gráfico 2. Distribuição da concentração da PCR de acordo com o tipo de infecção.

A Tabela 2 permite resumir a informação contida nos gráficos anteriores, podendo-se observar a concentração da PCT e da PCR para cada um dos cinco grupos de infecção.

Perante a análise dos dados obtidos para as concentrações da PCT, obteve-se um $p = 0,03$ ($\alpha = 0,05$), ou seja, temos evidências estatísticas para afirmar que existe diferenças significativas entre os grupos.

O mesmo não acontece com as concentrações da PCR, em que se obteve um $p = 0,84$ ($\alpha = 0,05$), isto é, não existem diferenças estatisticamente significativas nos valores de PCR entre os grupos. Acresce ainda evidenciar que os valores de PCR encontram-se elevados nos diferentes grupos.

Tabela 2. Avaliação da concentração da PCT e PCR por grupos de infecção.

	Infecção					Valor prova
	SIRS	Infecção localizada	Bacteriemia	Sepsis	Sepsis grave/ Choque séptico	
PCT (ng/mL)	0,53	0,30	0,14	0,91	11,27	$p = 0,03^*$
mediana (min-máx)	(0,05-0,74)	(0,05-3,14)	(0,05-4,70)	(0,05-7,71)	(0,84-69,53)	
PCR (mg/L)	84,50	119,80	65,55	108,00	185,00	$p = 0,84^*$
mediana (min-máx)	(68,40-123,00)	(25,50-295,00)	(22,80-124,50)	(16,80-421,30)	(95,90-338,00)	

* Teste *Kruskal-Wallis*

3.2 Análise da Correlação da PCT e PCR

A análise da correlação entre concentrações da PCT e da PCR nos diferentes grupos de infecção (Gráfico 3).

Somente se verificou no grupo com bacteriemia (G3) uma fraca correlação entre os valores de PCT e de PCR, evidenciado pelo resultado de $p=0,385$ ($\alpha=0,01$) obtido no coeficiente de correlação de *Spearman's*.

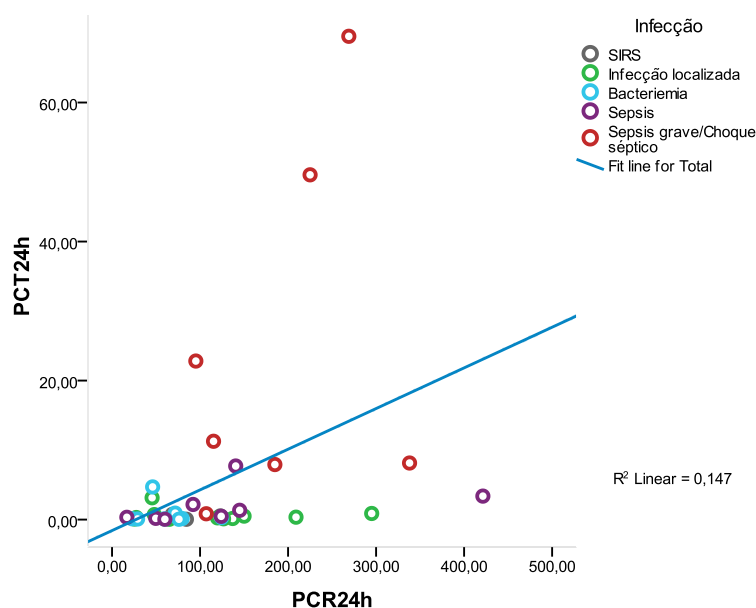


Gráfico 3. Correlação entre as concentrações da PCT e PCR de acordo com o tipo de infecção.

4. DISCUSSÃO

Os pacientes com doença hematológica maligna possuem frequentemente o sistema imunitário comprometido, possuindo deste modo maior probabilidade de desenvolver infecções de origem bacteriana (Massaro, et al., 2007).

Nestes casos, a identificação rápida da infecção é muito importante para o início da terapêutica, dado que uma infecção não tratada pode evoluir rapidamente para um grau de severidade superior.

Neste estudo podemos verificar que a patologia mais frequentemente encontrada foi Linfoma não-Hodgkin's (35,1%) e os indivíduos que manifestavam co-morbilidades possuíam frequentemente sepsis (G4) e infecção localizada (G2), sendo que o maior número de mortes ocorreu nos indivíduos com infecção localizada (G2) e sepsis grave/choque séptico (G5). Esta mortalidade é devida à infecção, uma vez que a maioria dos pacientes encontram-se com neutropenia em consequência à quimioterapia, como referido no estudo efectuado por Massaro et al (2007).

Da análise dos resultados obtidos verificou-se que a concentração da PCT é significativamente diferente entre os grupos, encontrando-se elevada (7,71ng/mL) no grupo com sepsis (G4) e demasiadamente elevada (69,53 ng/mL) no grupo com sepsis/choque séptico (G5), em contraste com os valores bastante inferiores dos grupos SIRS (G1) (0,74 ng/mL), infecção localizada (G2) (3,14 ng/mL) e bacteriemia (G3) (4,70 ng/mL).

Estes resultados vão de encontro aos encontrados na literatura, em que níveis elevados de PCT estão correlacionados com a gravidade da infecção (Hatherill, et al., 1999; Luzzani, et al., 2003; Massaro, et al., 2007). O mesmo não foi verificado com a PCR, que embora se encontre elevada, e por vezes bastante elevada, nos diferentes grupos não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na sua concentração entre os cinco grupos de infecção, confirmando-se assim que este não é um marcador de diagnóstico específico.

Este estudo realça ainda da análise dos seus resultados, que existe correlação entre a PCT e PCR, mas fraca (0,385), devido a uma resposta mais rápida da PCT à infecção que se traduz numa concentração mais elevada, o que não acontece na PCR.

5. CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que a PCT é um marcador de diagnóstico de infecção bacteriana mais eficaz do que a PCR.

Também a PCT demonstra possuir características como marcador biológico útil principalmente na diferenciação da gravidade da infecção.

Foi possível detectar a existência de uma fraca correlação entre os valores de PCT e da PCR.

6. REFERÊNCIAS

- Bone, R. C., Sibbald, W. J., & Sprung, C. L. (1992). American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 20(6), 864-874
- Gilsanz, F., & Roses, R. (2004). *Sepsis en el pacient quirúrgico*. Editorial Glosa, S.L.
- Hatherill, M., Tibby, S. M., Sykes, K., Turner, C., & Murdoch, I. A. (1999). Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*, 81, 417-421.
- Kim, K., & Han, J. (2010). Evaluation of the clinical performance of an automated procalcitonin assay for the quantitative detection of bloodstream infection.
- Lilienfeld-Toal, M. v., Dietrich, M. P., Glasmacher, A., Lehmann, L., Breig, P., Hahn, C., et al. (2004). Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23, 539-544.
- Liu, F., Wang, Q., Zeng, F., & Zhang, P. (2010). Clinical diagnostic value of procalcitonin detection in local infection and sepsis.
- Luzzani, A. M., Polati, E. M., Dorizzi, R. M., Rungtatscher, A. M., Pavan, R. M., & Merlini, A. M. (2003). Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Critical Care Medicine*, 31(6).
- Massaro, K. S., Costa, S. F., Leone, C., & Chamone, D. A. (2007). Procalcitonin (PCT) and C-reactive (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infectious Diseases*, 137(7).
- Murillo, L. J., & Pérez, F. J. M. (2010). *Medicina de Urgencias y Emergencias* (4ª ed.). Elsevier España, S.L.
- Olaciregui, I., Hernández, U., Muñoz, J., Emparanza, J., & Landa, J. (2009). Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. 94(7).
- Peidró, J. P., Dios, J. G. d., Moreno, M. U., Avilés, B. G., Campillo, M., & Benavent, M. M. (2007). Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. *Anales de Pediatría*, 67(6).
- Pugin, J., Meisner, M., Léon, A., Gendrel, D., & López, A. F. (2008). Guide for Clinical Use of Procalcitonin (PCT) in the Diagnosis and the Monitorização of the Sepsis.
- Sakr, Y., Sponholz, C., Tuche, F., Brunkhorst, F., & Reinhart, K. (2008). The Role of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature. *Infection*, 5(36), 396-407.
- Simon, L., Gauvin, F., Amre, D., Saint-Louis, P., & Lacroix, J. (2005). Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Tarrio, F. R. (2007). *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos* (3ª ed. Vol. 2): Capitel Ediciones, S.L.
- Wong, S., & Arsequell, G. (2003). *Immunobiology of Carbohydrates*. Kluwer Academic/ Plenum Publishers.

ICH Gaia-Porto 2010, ESTSP-IPP

Acordo de Publicação e Atribuição de Direitos de Autor

Contrato: Temos o privilégio de publicar seu artigo no **1º Congresso Internacional de Saúde Gaia-Porto** (coletivamente "ICH Gaia-Porto/AA"). Pela apresentação do seu trabalho, decide conceder ao ICH Gaia-Porto/AA ICH todo o direito, título e interesse, incluindo direitos de autor no e para o artigo tal como aparece nas Actas do ICH Gaia-Porto/AA ("o Artigo"). A gestão dos direitos de autor de todos os artigos será mantida pelo ICH Gaia-Porto.

Direitos Reservados pelo Autor(es): Decide manter e reserva para si uma licença não-exclusiva: 1.) fotocopiar o Artigo para o seu uso próprio em actividades de ensino; e 2.) publicar o Artigo, ou permitir que este seja publicado, como parte de qualquer livro que possa escrever, ou em qualquer antologia de que seja um editor, na qual o seu Artigo é incluído ou que se expanda ou seja elaborada sobre o Artigo, a menos que a antologia seja feita principalmente a partir ICH Gaia-Porto/AA. Como condição de reserva desse direito, concorda que ao ICH Gaia-Porto/AA será dado crédito pela primeira publicação, e o apropriado aviso de direitos de autor será exibido no trabalho (tanto no trabalho como um todo como, quando aplicável, também no artigo) sempre que a publicação ocorra.

Direitos do ICH Gaia-Porto 2010, ESTSP-IPP: Este acordo significa que ICH Gaia-Porto/AA terá os seguintes direitos exclusivos, entre outros: 1.) licença para resumos, citações, extractos, separatas e / ou traduções da obra para publicação, 2.) licença para reedições do Artigo de terceiros para fotocópia de ensino; 3.) para conceder licenças a outros para criar resumos do Artigo 4.) para conceder licenças para editores secundário para que reproduzam o Artigo na impressão, microform, ou qualquer suporte informático legível, incluindo bases de dados electrónicas on-line. Isto inclui o licenciamento do Artigo para a inclusão em uma antologia do ICH Gaia-Porto/AA 2010

Garantias: Garante que o Artigo não tenha sido previamente publicado de nenhuma forma, que não concedeu nenhuma licença ou transferência para ninguém no que respeita à sua autoria no mesmo, e que é(são) o(s) autor(es) único(s) e, de forma geral têm o direito de fazer as concessões ao ICH Gaia-Porto/AA. Todas as excepções devem ser descritas a seguir. Garante que o Artigo não: prejudica/difama ninguém, invade a privacidade de ninguém, infringe direitos autorais de alguém, ou infringe qualquer lei ou direito comum a todos. Concorda em indemnizar o ICH Gaia-Porto/AA em relação a qualquer reivindicação ou acção alegando factos que, se verdadeiros, constitui uma violação de qualquer das garantias anteriores.

Relativamente aos Funcionários Governamentais: Algumas das concessões anteriores e garantias não se aplicam se o documento foi escrito por funcionários do Governo agindo no âmbito das suas funções. Os funcionários do Governo reservam-se o direito de reproduzir o livro para fins relacionados com o mesmo, fazendo um pedido no momento da submissão do Artigo. Se nenhum direito autoral pode ser afirmado neste trabalho e deve ser considerado no domínio público, o ICH Gaia-Porto/AA deve ser notificado no momento da submissão do artigo.

Conclusão: Esta é a totalidade do acordo entre o autor e o ICH Gaia-Porto/AA e só pode ser modificado por escrito. Ele não se aplicará se não publicar o seu artigo no ICH Gaia-Porto/AA 2010.